

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENT- UND

MARKENAMT

Offenlegungsschrift

DE 199 62 928 A 1

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 D 487/04

A 61 K 31/53

// (C07D 487/04,

235:00,251:00)

(71) Anmelder:

Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

(21) Aktenzeichen: 199 62 928.5

(22) Anmeldetag: 24. 12. 1999

(43) Offenlegungstag: 28. 6. 2001

DE 199 62 928 A 1

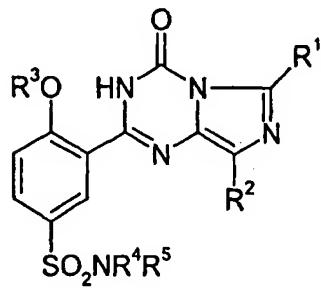
(72) Erfinder:

Niewöhner, Ulrich, Dipl.-Chem. Dr., 42929 Wermelskirchen, DE; Haning, Helmut, Dipl.-Chem. Dr., 42115 Wuppertal, DE; Lampe, Thomas, Dipl.-Chem. Dr., 42105 Wuppertal, DE; Es-Sayed, Mazen, Dipl.-Chem. Dr., 42115 Wuppertal, DE; Schmidt, Gunter, Dipl.-Chem. Dr., 42115 Wuppertal, DE; Bischoff, Erwin, Dipl.-Bio.-Chem. Dr., 42115 Wuppertal, DE; Dembowsky, Klaus, Dr., 42115 Wuppertal, DE; Perzborn, Elisabeth, Dipl.-Biol., 42327 Wuppertal, DE; Schlemmer, Karl-Heinz, Dr., 42113 Wuppertal, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Neue Imidazo[1,3,5]triazinone und ihre Verwendung

(57) Es werden neue Imidazo[1,3,5]triazinone der allgemeinen Formel (I)



(I),

Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Inhibitoren cGMP-metabolisierender Phosphodiesterasen, beschrieben.

DE 199 62 928 A 1

Beschreibung

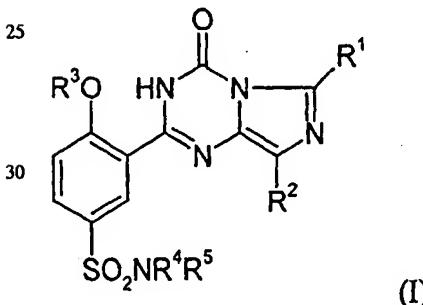
Die vorliegende Erfindung betrifft neue Imidazo[1,3,5]triazinone, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Inhibitoren cGMP-metabolisierender Phosphodiesterasen.

- 5 Die Synthese von Imidazo[1,3,5]triazinonen ist beschrieben in J. Org. Chem. (1979), 44 (10), 1740-2; in J. Org. Chem. (1979), 44 (22), 3835-9; in J. Org. Chem. (1981), 46 (18), 3681-5 und J. Chem. Res. Synop. (1994), (3), 96-7. Eine biologische Wirkung wird nicht berichtet. Imidazo[1,3,5]triazinone mit antiviraler und/oder Antitumorwirkung sind beschrieben in Nucleosides Nucleotides (1987), 6 (4), 663-78; in Eur., J. Med. Chem. (1992), 27 (3), 259-66; in J. Heterocycl. Chem. (1993), 30 (5), 1341-9; in J. Med. Chem. (1995), 38 (18), 3558-68 und Biorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6 (2), 185-8. Die in diesen Literaturstellen genannten Verbindungen wurden meist als Guanin bzw. Guanosin-Analoga hergestellt und sind daher in der Regel in 2-Stellung mit -NH₂, -SH oder -H substituiert. Keine der beschriebenen Verbindungen enthält einen Phenylring oder einen substituierten Phenylring in der 2-Stellung. Von keiner der beschriebenen Verbindungen ist eine inhibitorische Wirkung gegen Phosphodiesterasen beschrieben.

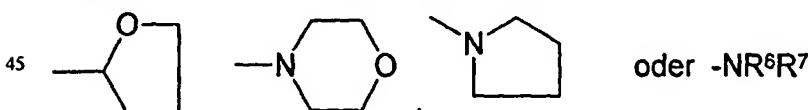
- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind potente Inhibitoren der cyclischen Guanosin 3'-monophosphat metabolisierenden Phosphodiesterasen (cGMP-PDE's). Entsprechend der Nomenklatur von Beavo und Reifsnyder (Trends in Pharmacol. Sci. 11, 150-155, 1990) handelt es sich um die Phosphodiesterase Isoenzyme PDE-I, PDE-II und PDE-V.

- 15 Ein Anstieg der cGMP-Konzentration kann zu heilsamen, antiaggregatorischen, antithrombotischen, antiproliferativen, antivasospastischen, vasodilatierenden, natriuretischen und diuretischen Effekten führen. Es kann die Kurz- oder Langzeitmodulation der vaskulären und kardialen Inotropie, den Herzrhythmus und die kardiale Erregungsleitung beeinflussen (J. C. Stoclet, T. Keravis, N. Komas and C. Kugnier, Exp. Opin. Invest. Drugs (1995), 4 (11), 1081-1100). Die Inhibition der cGMP-PDE's kann auch eine Verstärkung der Erektion bewirken. Daher sind solche Verbindungen zur Behandlung zur erektilen Dysfunktion geeignet.

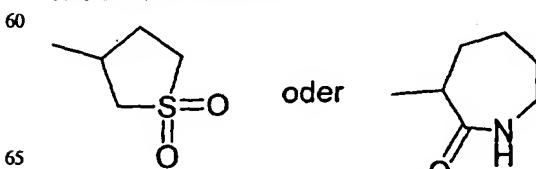
20 Die vorliegende Erfindung betrifft jetzt neue Imidazo[1,3,5]triazinone der allgemeinen Formel (I),



- 40 in welcher
- R¹ für geradketiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,
- R² für geradketiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, oder
- für (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht,
- R³ für Wasserstoff oder geradketiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,
- R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkoxy, Hydroxy oder für (C₁-C₈)-Alkyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



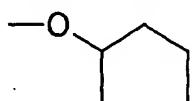
- 50 substituiert ist,
- worin
- R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,
- und/oder (C₁-C₈)-Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl oder Phenoxy substituiert ist, die ihrerseits gegebenenfalls ein bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder durch einen Rest der Formel -SO₂NR⁸R⁹ substituiert sind,
- worin
- 55 R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,
- oder
- R⁴ für Wasserstoff oder Methyl steht,
- und
- R⁵ für Reste der Formeln



steht,

oder

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Acetyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



$-NR^{10}R^{11}$ oder $-CH_2-P(O)(OR^{12})(OR^{13})$

5

substituiert ist,

worin

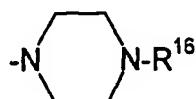
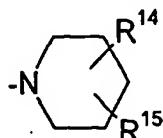
R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1 - C_4)-Alkyl bedeuten,

10

R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1 - C_6)-Alkyl bedeuten,

oder

R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Stickstoffatom Reste der Formeln



und 15

15

bilden,

20

worin

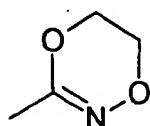
R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Wasserstoff oder (C_1 - C_4)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

R^{14} Wasserstoff bedeutet, und

25

R^{15} einen Rest der Formel



30

bedeutet,

oder

R^{14} und R^{15} gemeinsam einen Rest der Formel $=N-O-CH_3$ bilden,

35

R^{16} Wasserstoff oder (C_1 - C_6)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist, oder

einen 5- bis 6-gliedrigen, aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet und deren Salze, N-Oxide und isomere Formen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

40

Die erfindungsgemäßen Stoffe können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfosäure, Ethansulfosäure, Phenylsulfosäure, Toluolsulfosäure oder Naphthalindisulfosäure.

45

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

50

(C_3 - C_8)-Cycloalkyl steht für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Bevorzugt seien genannt: Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

55

(C_1 - C_8)-Alkyl, (C_1 - C_6)-Alkyl bzw. (C_1 - C_4)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8, 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Iso-butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

60

(C_1 - C_6)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

Halogen steht im allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

65

Ein 5- bis 6-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht beispielsweise für Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Imidazolyl. Bevor-

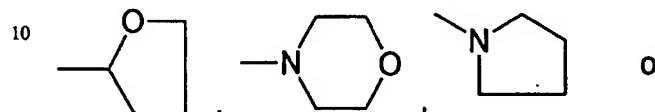
zugt sind Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl und Thienyl.

Bevorzugt sind erfundungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher R¹ für Methyl oder Ethyl steht,

R² für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht, oder für Cyclopentyl steht,

R³ für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxy oder für (C₁-C₇)-Alkyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



oder -NR⁶R⁷

15 substituiert ist,

worin R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

und/oder (C₁-C₇)-Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl oder Phenoxy substituiert ist, die ihrerseits gegebenenfalls ein bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl oder durch einen Rest der Formel -SO₂NR⁸R⁹ substituiert sind,

20 worin

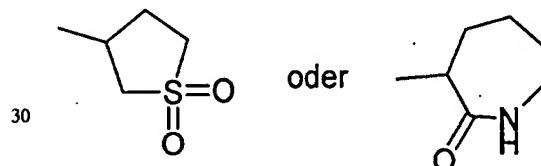
R⁸ und R⁹ Wasserstoff bedeuten,

oder

R⁴ für Wasserstoff oder Methyl steht,

und

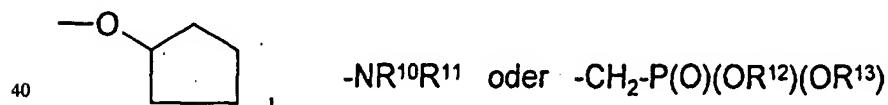
25 R⁵ für Reste der Formeln



steht,

oder

35 für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Acetyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



substituiert ist,

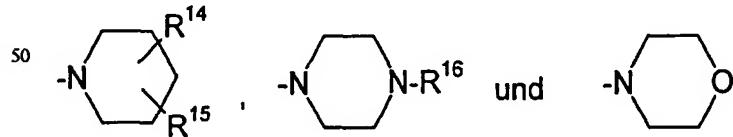
worin

R¹⁰ und R¹¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

45 R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom Reste der Formeln



bilden,

55 worin

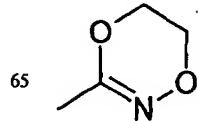
R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Wasserstoff oder (C₁-C₃)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

R¹⁴ Wasserstoff bedeutet,

60 und

R¹⁵ einen Rest der Formel



bedeutet,

oder

 R^{14} und R^{15} gemeinsam einen Rest der Formel = N-O-CH₃ bilden, R^{16} Wasserstoff oder (C₁-C₅)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist, oder Pyridyl, Pyrimidyl,

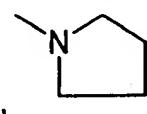
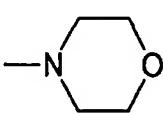
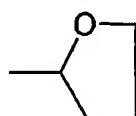
Furyl, Pyrryl oder Thietyl bedeutet

und deren Salze, N-Oxide und isomere Formen.

5

Besonders bevorzugt sind erfundungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
in welcher R^1 für Methyl oder Ethyl steht, R^2 für n-Propyl steht, oder für Cyclopentyl steht, R^3 für Methyl, Ethyl oder n-Propyl steht, R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkoxy, Hydroxy oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen,
das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, (C₁-C₃)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln

10

oder -NR⁶R⁷

15

substituiert ist,

worin

20

 R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,und/oder (C₁-C₆)-Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl oder Phenoxy substituiert ist, die ihrerseits gegebenenfalls ein bis
dreifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Hydroxy, Methoxy oder durch einen Rest der Formel -SO₂NR⁸R⁹ substi-
tuiert sind,

25

worin

 R^8 und R^9 Wasserstoff bedeuten,

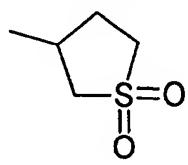
oder

 R^4 für Wasserstoff oder Methyl steht,

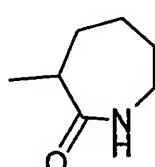
und

 R^5 für Reste der Formeln

30



oder

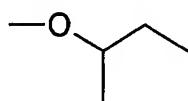


35

steht,

oder

40

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Acetyl, Methoxy oder durch Re-
ste der Formeln-NR¹⁰R¹¹ oder -CH₂-P(O)(OR¹²)(OR¹³)

45

substituiert ist,

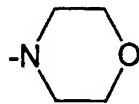
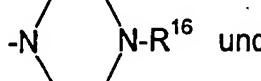
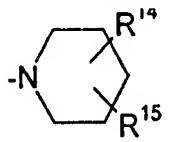
worin

 R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

50

 R^{12} und R^{13} Methyl bedeuten,

oder

 R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Stickstoffatom Reste der Formeln

55

bilden,

60

worin

 R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Wasserstoff oder einen Rest der Formel -(CH₂)₂-OH bedeuten,

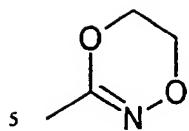
oder

 R^{14} Wasserstoff bedeutet,

und

65

 R^{15} einen Rest der Formel



bedeutet,

oder

R^{14} und R^{15} gemeinsam einen Rest der Formel $=N-O-CH_3$ bilden,

10 R^{16} Wasserstoff, Pyrimidyl oder einen Rest der Formel $-(CH_2)_2-OH$ bedeutet
und deren Salze, N-Oxide und isomere Formen.

Ganz besonders bevorzugt sind folgende erfundungsgemäße Verbindungen:

15

20

25

30

35

40

45

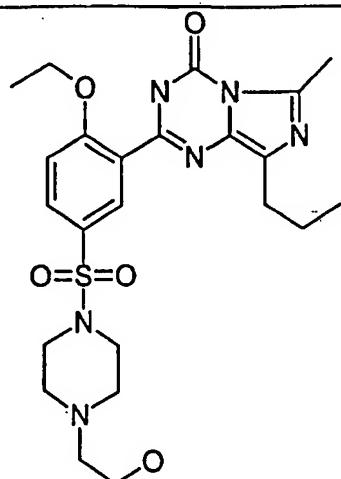
50

55

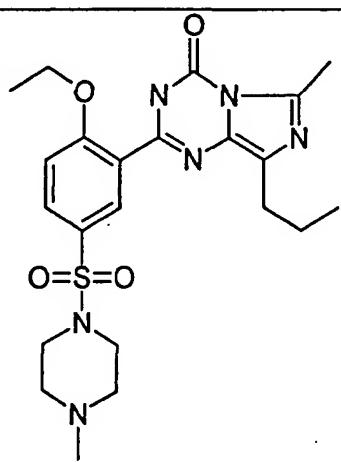
60

65

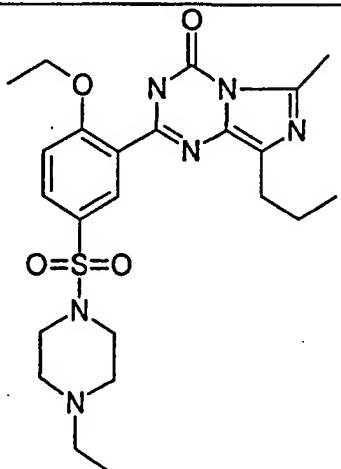
Struktur



5



10



15

20

25

30

35

40

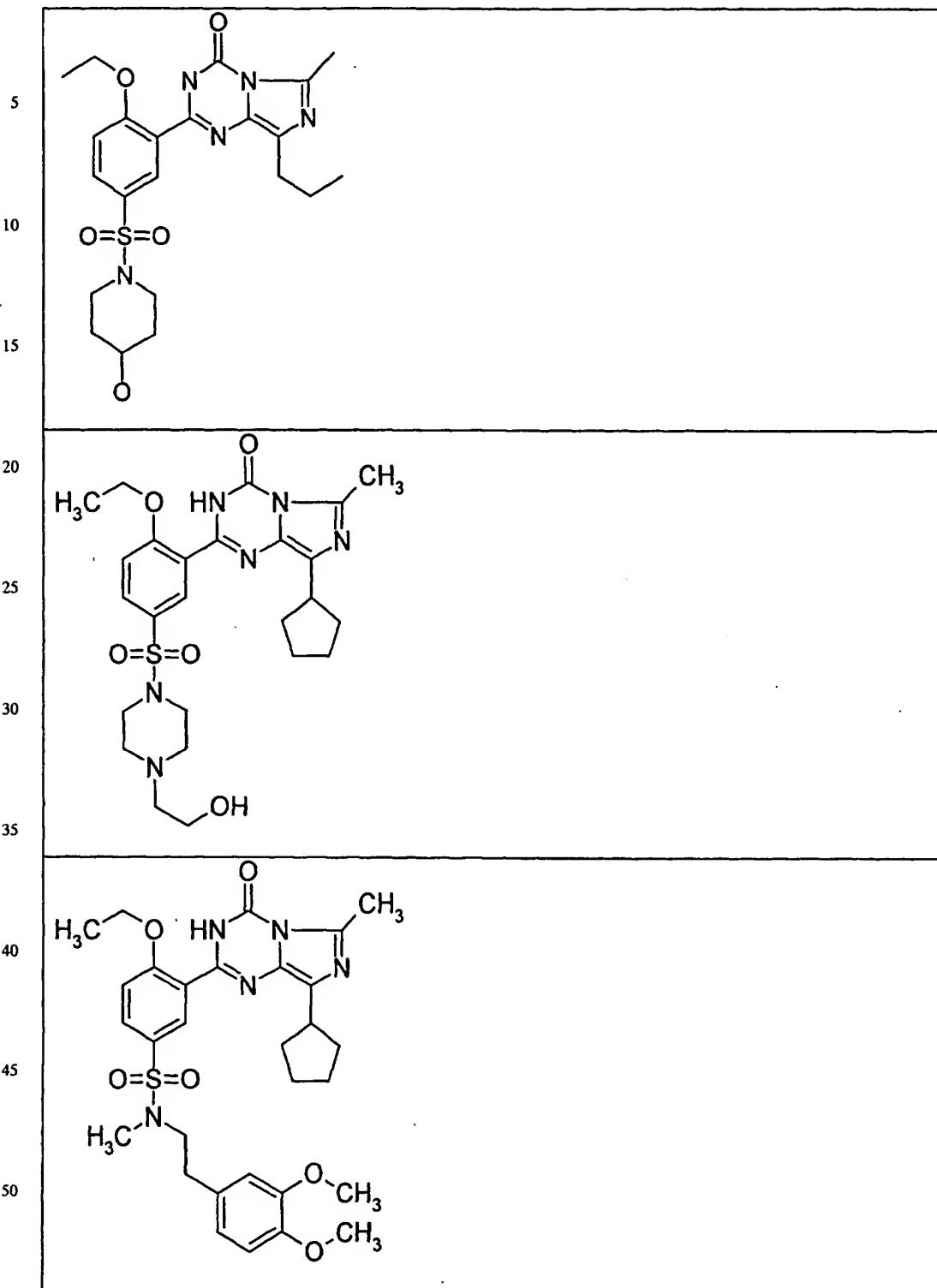
45

50

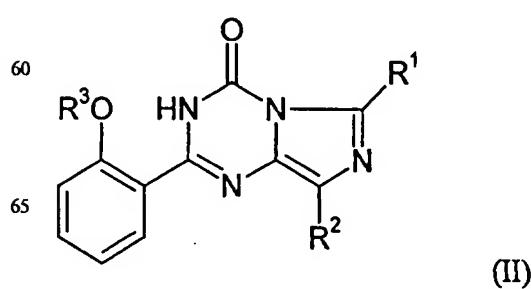
55

60

65

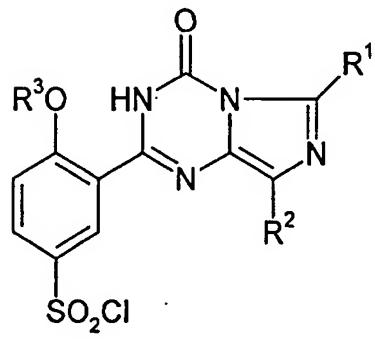


55 Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfundungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher
 R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,
zunächst durch Umsetzung mit Chlorsulfinsäure ($ClSO_3H$) in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer
Base, in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

5



10

15

in welcher
 R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,
überführt und in einem letzten Schritt mit Aminen der allgemeinen Formel (IV)

20

$HN-R^4R^5$ (IV)

25

in welcher
 R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben,
umgesetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

30

35

40

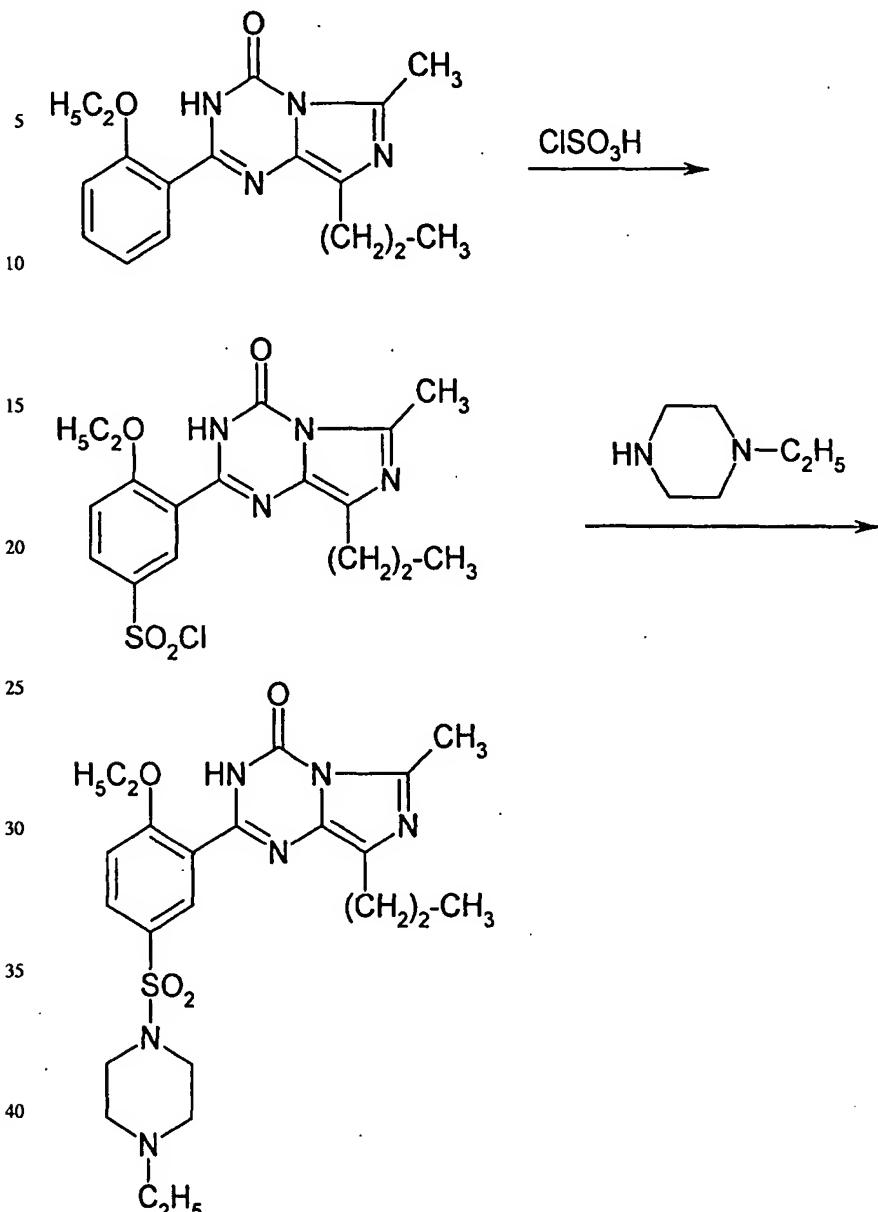
45

50

55

60

65



45 Als Lösemittel für die einzelnen Schritte eignen sich die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylool, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton, Dimethoxyethan oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Besonders bevorzugt ist für den ersten Schritt Ethanol und für den zweiten Schritt Dichlorethan.

50 Die Reaktionstemperatur kann im allgemeinen in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man in einem Bereich von -20°C bis 200°C, bevorzugt von 0°C bis 70°C.

55 Die erfundungsgemäßen Verfahrensschritte werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

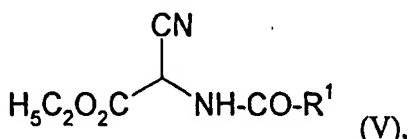
Die Umsetzung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (V) erfolgt in einem Temperaturbereich von 0°C bis Raumtemperatur und Normaldruck.

Die Umsetzung mit den Aminen der allgemeinen Formel (VI) erfolgt in einem der oben aufgeführten chlorierten Kohlenwasserstoffe, vorzugsweise in Dichlormethan.

60 Die Reaktionstemperatur kann im allgemeinen in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man in einem Bereich von -20°C bis 200°C, bevorzugt von 0°C bis Raumtemperatur.

Die Umsetzung wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

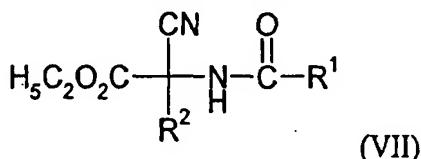
65 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind neu und können hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



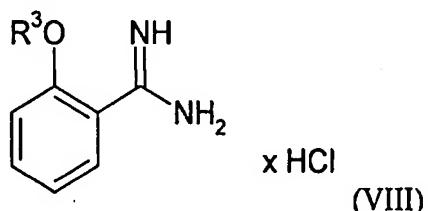
in welcher
 R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,
im System $\text{NaOC}_2\text{H}_5/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

10 $\text{R}^2\text{-Halogen}$ (VI)

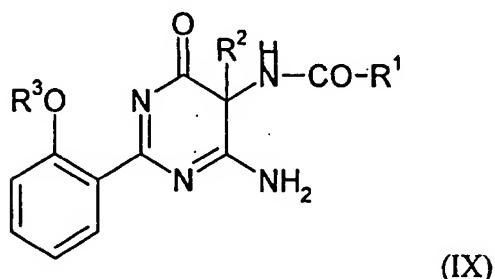
in welcher
 R^2 die oben angegebene Bedeutung hat;
zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



in welcher
 R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,
umsetzt,
anschließend ebenfalls im System $\text{NaO}_2\text{H}_5/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ eine Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



35 in welcher
 R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,
zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



50 in welcher
 R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,
durchführt,
und abschließend in inerten Lösemitteln, in Anwesenheit von HMDS und TMSCl cyclisiert.

Als Lösungsmittel für die einzelnen Schritte eignen sich die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylool, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfaktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton, Dimethoxyethan oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Besonders bevorzugt ist für den ersten Schritt Ethanol und für den zweiten Schritt Dichlorethan.

Die Reaktionstemperatur kann im allgemeinen in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man in einem Bereich von -20°C bis 200°C , bevorzugt von 0°C bis 70°C .

Die erfindungsgemäßen Verfahrensschritte werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die Umsetzung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (V) erfolgt in einem Temperaturbereich von 0°C bis Raumtemperatur und Normaldruck.

Die Umsetzung mit den Aminen der allgemeinen Formel (VI) erfolgt in einem der oben aufgeführten chlorierten Kohlenwasserstoffe, vorzugsweise in Dichlormethan.

Die Reaktionstemperatur kann im allgemeinen in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man in einem Bereich von -20°C bis 200°C, bevorzugt von 0°C bis Raumtemperatur.

Die Umsetzung wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

- 5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.
 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV), (V), (VI), (VII) und (VIII) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.
 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) sind teilweise neu und können nach üblichen Methoden hergestellt werden.
 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.
 Sie inhibieren entweder eine oder mehrere der c-GMP metabolisierenden Phosphodiesterasen (PDE I, PDE II und PDE V). Dies führt zu einem Anstieg von c-GMP. Die differenzierte Expression der Phosphodiesterasen in verschiedenen Zellen, Geweben und Organen, ebenso wie die differenzierte subzelluläre Lokalisation dieser Enzyme, ermöglichen 15 in Verbindung mit den erfindungsgemäßen selektiven Inhibitoren, eine selektive Adressierung der verschiedenen von cGMP regulierten Vorgänge.
 Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), ANP (atrial natriuretic peptide), von Nitrovasodilatoren und allen anderen Substanzen, die auf eine andere Art als Phosphodiesterase-Inhibitoren die cGMP-Konzentration erhöhen.
 20 Daher sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeine Formel (I) geeignet zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, bei denen ein Anstieg der cGMP-Konzentration heilsam ist, d. h. Erkrankungen, die im Zusammenhang mit cGMP regulierten Vorgängen stehen (im Englischen meist einfach als "cGMP-related diseases" bezeichnet). Hierzu zählen kardiovaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen des Urogenitalsystems sowie cerebrovaskuläre Erkrankungen.
 25 Unter dem Begriff "kardiovaskulären Erkrankungen" im Sinne der vorliegenden Erfindung fallen Erkrankungen wie beispielsweise Bluthochdruck, neuronale Hypertonie, stabile und instabile Angina, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, Arrhythmien, thromboembolische Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorische und ischämische Attacken, Angina pectoris, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen nach Thrombolysetherapie, percutaner transluminaler Angioplastie (PTA), percutan transluminaler Koronarangioplastien (PTCA) und Bypass.
 30 Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeine Formel (I) auch Bedeutung für cerebrovaskuläre Erkrankungen haben. Hierzu zählen beispielsweise cerebrale Ischämie, Hirnschlag, Reperfusionssschäden, Hirntrauma, Ödeme, cerebrale Thrombose, Demenz und Alzheimer'sche Erkrankung.
 35 Die relaxierende Wirkung auf glatte Muskulatur macht sie geeignet für die Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalsystems wie Prostatahypertrophie, Inkontinenz sowie insbesondere zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und der weiblichen sexuellen Dysfunktion.

Aktivität der Phosphodiesterasen (PDE's)

- 40 Die cGMP stimulierbare PDE II, die cGMP-hemmbar PDE III und die cAMP-spezifische PDE IV wurden entweder aus Schweine- oder Rinderherzmyokard isoliert. Die Ca²⁺-Calmodulin stimulierbare PDE I wurde aus Schweineaorta, Schweinehirn oder bevorzugt aus Rinderaorta isoliert. Die c-GMP spezifische PDE V wurde aus Schwei nedünndarm, Schweineaorta, humanen Blutplättchen und bevorzugt aus Rinderaorta gewonnen. Die Reinigung erfolgte durch Anionenaustauschchromatographie an MonoQ® Pharmacia im wesentlichen nach der Methode von M. Hoey and Miles D. Houslay, Biochemical Pharmacology, Vol. 40, 193–202 (1990) und C. Lugman et al. Biochemical Pharmacology Vol. 35 1743–1751 (1986).
 45 Die Bestimmung der Enzymaktivität erfolgt in einem Testansatz von 100 µl in 20 mM Tris/HCl-Puffer pH 7,5 der 5 mM MgCl₂, 0,1 mg/ml Rinderserumalbumin und entweder 800 Bq ³HcAMP oder ³HcGMP enthält. Die Endkonzentration der entsprechenden Nucleotide ist 10⁻⁶ mol/l. Die Reaktion wird durch Zugabe des Enzyms gestartet, die Enzymmenge ist so bemessen, daß während der Inkubationszeit von 30 min ca. 50% des Substrates umgesetzt werden. Um die cGMP stimulierbare PDE II zu testen, wird als Substrat ³HcAMP verwendet und dem Ansatz 10⁻⁶ mol/l nicht markiertes cGMP zugesetzt. Um die Ca²⁺-Calmodulinabhängige PDE I zu testen, werden dem Reaktionsansatz noch CaCl₂ 1 µM und Calmodulin 0,1 µM zugesetzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 100 µl Acetonitril, das 1 mM cAMP und 1 mM AMP enthält, gestoppt. 100 µl des Reaktionsansatzes werden auf der HPLC getrennt und die Spaltprodukte "Online" mit 50 einem Durchflußscintillationszähler quantitativ bestimmt. Es wird die Substanzkonzentration gemessen, bei der die Reaktionsgeschwindigkeit um 50% vermindert ist. Zusätzlich wurde zur Testung der "Phosphodiesterase [³H] cAMP-SPA enzyme assay" und der "Phosphodiesterase [³H] cGMP-SPA enzyme assay" der Firma Amersham Life Science verwendet. Der Test wurde nach dem vom Hersteller angegebenen Versuchprotokoll durchgeführt. Für die Aktivitätsbestimmung der PDEII wurde der [³H] cAMP SPA assay verwendet, wobei dem Reaktionsansatz 10⁻⁶ M cGMP zur Aktivierung des Enzyms zugegeben wurde. Für die Messung der PDEI wurden Calmodulin 10⁻⁷ M und CaCl₂ 1 µM zum Reaktionsansatz zugegeben. Die PDEV wurde mit dem [³H] cGMP SPA assay gemessen.
 55 Grundsätzlich führt die Inhibition einer oder mehrerer Phosphodiesterasen dieses Typs zu einer Erhöhung der cGMP-Konzentration. Dadurch sind die Verbindungen interessant für alle Therapien, in denen eine Erhöhung der cGMP-Konzentration als heilsam angenommen werden kann.
 60 65 Die Untersuchung der kardiovaskulären Wirkungen wurden an normotonen und an SH-Ratten und an Hunden durchgeführt. Die Substanzen wurden intravenös oder oral appliziert.
 Die Untersuchung auf erektionsauslösende Wirkung wurde am wachen Kaninchen durchgeführt [Naganuma H, Egashira T, Fuji J, Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 20, 177–183 (1993)]. Die Substanzen wurden

oral oder parenteral appliziert.

Die neuen Wirkstoffe sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze (z. B. Hydrochloride, Maleinate oder Lactate) können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerer, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstreken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z. B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, z. B. perlingual, buccal, intravenös, nasal, rektal oder inhalativ.

Für die Anwendung beim Menschen werden bei oraler Administration Dosierungen von 0,001 bis 50 mg/kg vorzugsweise 0,01 mg/kg–20 mg/kg sinnvollerweise verabreicht. Bei parenteraler Administration, wie z. B. über Schleimhäute nasal, buccal, inhalativ, ist eine Dosierung von 0,001 mg/kg–0,5 mg/kg sinnvoll.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch zur Anwendung in der Tiermedizin geeignet. Für Anwendungen in der Tiermedizin können die Verbindungen oder ihre nicht toxischen Salze in einer geeigneten Formulierung in Übereinstimmung mit den allgemeinen tiermedizinischen Praxen verabreicht werden. Der Tierarzt kann die Art der Anwendung und die Dosierung nach Art des zu behandelnden Tieres festlegen.

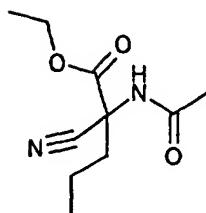
In den folgenden Herstellungsbeispielen der Vorstufen und Endprodukte ist in Strukturformeln mit einer oder mehreren ungesättigten Valenzen am Stickstoff oder Sauerstoffatom stets ein Wasserstoff zu ergänzen.

D. h. Strukturen z. B. mit einem Strukturelement "-N-" meint eigentlich "-NH" und Strukturen z. B. mit einem Strukturelement mit "-O" meint eigentlich "-OH".

Herstellung der Vorstufen

Beispiel I

2-Acetylarnino-2-cyanopentansäureethylester

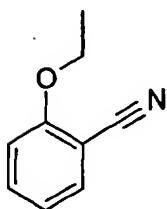


1.35 g Natrium (58.8 mmol) werden in 200 ml Ethanol gelöst und die entstandene Lösung auf 0°C abgekühlt. Man gibt 10 g (58.8 mmol) Acetamidocyanessigsäureethylester zu. Nachdem sich eine klare Lösung gebildet hat wird eine Lösung von 7.23 g (58.8 mmol) Brompropan in 10 ml Ethanol zugetropft und die Reaktionsmischung 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt wiederum eine Lösung von 7.23 g (58.8 mmol) Brompropan in 10 ml Ethanol zu und erhitzt die Reaktionsmischung 16 Stunden unter Rückfluß. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Petrolether verrührt. Nach dem Absaugen erhält man 7.5 g (60%) 2-Acetylarnino-2-cyanopentansäureethylester.

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1.00, t, 3H; 1.36, t, 3H; 1.51, m, 2H; 2.08, m, 5H; 4.34, q, 2H; 6.45, s, breit, 1 H.

Beispiel II

2-Ethoxy-benzonitril



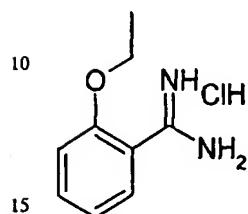
25 g (210 mmol) 2-Hydroxybenzonitril werden mit 87 g Kaliumcarbonat und 34.3 g (314.8 mmol) Ethylbromid in

500 ml Aceton über Nacht refluxiert. Es wird vom Feststoff abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im Vakuum destilliert. Man erhält 30.0 g (97%) einer farblosen Flüssigkeit.
 200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.48, t, 3H; 4.15, quart., 2H; 6.99, dt, 2H; 7.51, dt, 2H.

5

Beispiel III

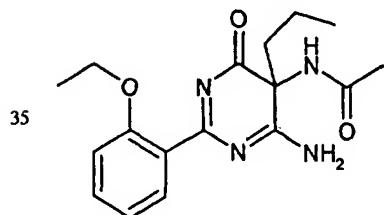
2-Ethoxy-benzamidinhydrochlorid



21.4 g (400 mmol) Ammoniumchlorid werden in 375 ml Toluol suspendiert und die Suspension auf 0°C abgekühlt. 200 ml einer 2M Lösung von Trimethylaluminium in Hexan werden zugetropft und die Mischung bis zur beendeten Gas-entwicklung bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 29.44 g (200 mmol) 2-Ethoxybenzonitril (Beispiel II) wird 20 die Reaktionsmischung über Nacht bei 80°C (Bad) gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird unter Eiskühlung zu einer Suspension aus 100 g Kieselgel und 950 ml Chloroform gegeben und die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es wird abgesaugt und mit der gleichen Menge Methanol nachgewaschen. Die Mutterlauge wird eingedampft, der erhaltene Rückstand mit einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol (9 : 1) verrührt, der Feststoff abgesaugt und die Mutterlauge eingedampft. Man erhält 25 30.4 g (76%) farblosen Feststoff.
 200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.36, t, 3H; 4.12, quart., 2H; 7.10, t, 1H; 7.21, d, 1H; 7.52, m, 2H; 9.30, s, breit, 4H.

Beispiel IV

30 N-[6-Amino-2-(2-ethoxyphenyl)-4-oxo-5-propyl-4,5-dihydropyrimidin-5-yl]-acetamid

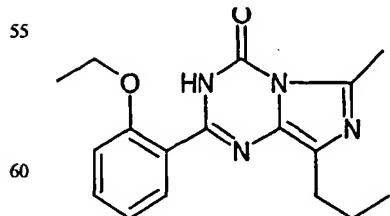


40 Zu einer Lösung von 3.97 g Natrium in 1300 ml Ethanol gibt man 33 g 2-Ethoxybenzamidin-hydrochlorid (Beispiel III) und röhrt die Reaktionsmischung 45 Minuten bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird filtriert, das Filtrat zu einer Lösung von 69.8 g (329 mmol) 2-Acetylarnino-2-cyanopentansäureethylester (Beispiel I) in 800 ml Ethanol gegeben und 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, die organische Phase mit Wasser und Kochsalzlösung geschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und das 45 Lösungsmittel im Vakuum entfernt.
 Chromatographische Reinigung (Dichlormethan/Methanol) ergibt 11.57 g (21%) N-[6-Amino-2-(2-ethoxyphenyl)-4-oxo-5-propyl-4,5-dihydro-pyriminin-5-yl]-acetamid.
 200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 0.91, t, 3H; 1.41, m, 2H; 1.58, t, 3H; 2.07, m, 5H; 4.39, q, 2H; 7.08, m, 3H; 7.53, dt, 1H; 8.41, dd, 1H.

50

Beispiel V

2-(2-Ethoxyphenyl)-6-methyl-8-propyl-3H-imidazo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-on



55 Zu einer Lösung von 11.57 g (35 mmol) N-[6-Amino-2-(2-ethoxyphenyl)-4-oxo-5-propyl-4,5-dihydro-pyriminin-5-yl]-acetamid (Beispiel IV) in 500 ml Pyridin gibt man 11.41 g (105 mmol) Chlortrimethylsilan und röhrt die Reaktions-60 mischung 20 Minuten bei Raumtemperatur. Nach Zugabe von 16.96 g (105 mmol) Hexamethyldisilazan wird die Reaktionsmischung 16 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser und 1 N HCl extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Ether verrührt und der feste Rückstand chromatographisch gereinigt (Cyclo-

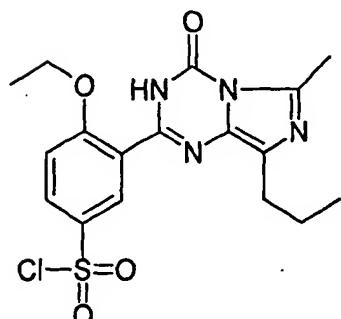
hexan/Ethylacetat). Man erhält 1.655 g (15%) Feststoff.

200 MHz ¹H-NMR (CDCl_3): 1.02, t, 3H; 1.61, t, 3H; 1.80, hex, 2H; 2.80, t, 2H; 2.88, s, 3H, 4.30, q, 2H; 7.05, d, 1H; 7.15, t, 1H; 7.58, dt, 1H; 8.39, dd, 1H; 10.35, s, breit, 1 H.

Beispiel VI

5

4-Ethoxy-3-(6-methyl-4-oxo-8-propyl-3,4-dihydro-imidazo[1,5- α][1,3,5]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid



10

15

20

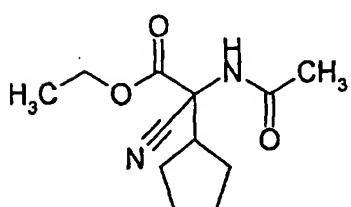
Zu 3.14 ml Chlorsulfonsäure gibt man unter Eiskühlung 1.64 g (5.25 mmol) 2-(2-Ethoxyphenyl)-6-methyl-8-propyl-3H-imidazo[1,5- α][1,3,5]triazin-4-on (Beispiel VI) portionsweise zu. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur 16 Stunden gerührt, mit Dichlormethan verdünnt und auf Eiswasser gegossen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 2.15 g (99%) 4-Ethoxy-3-(6-methyl-4-oxo-8-propyl-3,4-dihydro-imidazo[1,5- α][1,3,5]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid.

200 MHz ¹H-NMR (CDCl_3): 0.92, t, 3H; 1.34, t, 3H; 1.71, hex, 2H; 2.80, t, 2H; 2.96, s, 3H; 4.15, q, 2H; 7.12, d, 1H; 7.73, dd, 1H; 7.81, d, 1H; 12.5, s, breit, 1H.

Beispiel VII

30

2-Acetylamino-2-cyano-2-cyclopentylethansäureethylester



35

40

Zu einer Lösung aus 17.74 g Natrium (771.3 mmol) in 1.2 l Ethanol wird bei Raumtemperatur 125 g Acetamidocyanessigsäureethylester (734.6 mmol) gegeben. Nachdem eine klare Lösung entstanden ist, werden 157.5 ml Cyclopentylbromid (1.47 mol) zugetropft. Die Mischung wird über Nacht unter Rückfluß gerührt, dann einrotiert. Man nimmt in Dichlormethan auf, wäscht zweimal mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und engt ein. Der kristalline Rückstand wird mit Ether verrührt und abgesaugt.

Ausbeute: 70.8 g (40.4% der Theorie)

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 256 (M+H₂O) (100)

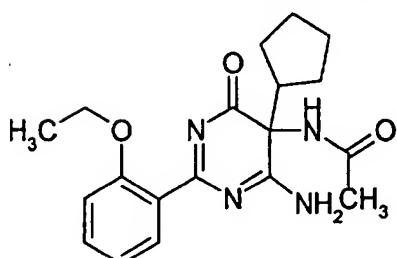
¹H-NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.35 (t, 3H); 1.55–1.82 (m, 7H); 1.91–2.03 (m, 1H); 2.06 (s, 3H); 2.37–2.50 (m, 1H); 4.31 (q, 2H); 6.79 (s, 1H).

45

50

Beispiel VIII

N-[6-Amino-5-cyclopentyl-2-(2-ethoxyphenyl)-4-oxo-4,5-dihydropyrimidin-5-yl]acetamid



55

60

Zu einer Lösung aus 0.6 g Natrium (26.25 mmol) in 80 ml Ethanol werden 5.02 g (25 mmol) 2-Ethoxybenzamidinhydrochlorid (Beispiel III) gegeben. Nach 45 min bei Raumtemperatur wird die resultierende Mischung in eine Lösung aus 11.91 g (50 mmol) 2-Acetylamino-2-cyano-2-cyclopentylethansäureethylester in 120 ml Ethanol filtriert und 5 h unter Rückfluß nachgerührt. Dann wird eingeeengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, zweimal mit Wasser gewa-

65

schen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 9 : 1 gereinigt.

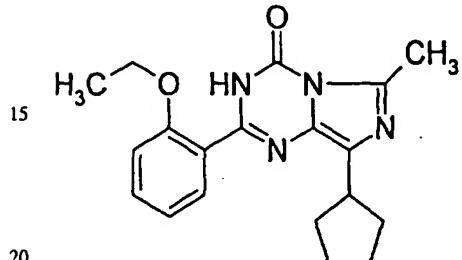
Ausbeute 545.4 mg (6.1% der Theorie)

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 357 (M+H), (100)

5 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.45–1.90 (m, 12 H); 2.05 (s, 3 H); 2.42–2.58 (m, 1 H); 4.28 (q, 2 H); 6.99–7.14 (m, 2 H); 7.19 (s, 1 H); 7.53 (dt, 1 H); 8.87 (dd, 1 H).

Beispiel IX

10 8-Cyclopentyl-2-(2-ethoxy-phenyl)-6-methyl-3H-imidazo[1,5-α][1,3,5]triazin-4-on



1.6 g (4.5 mmol) N-[6-Amino-5-cyclopentyl-2-(2-ethoxyphenyl)-4-oxo-4,5-dihydropyrimidin-5-yl]acetamid (Beispiel VIII) werden in 64 ml wasserfreiem Pyridin vorgelegt. Man tropft 1.71 ml (13.5 mmol) Chlortrimethylsilan zu und röhrt 20 min bei Raumtemperatur nach. Nach Zugabe von 2.8 ml (13.5 mmol) Hexamethyldisilazan wird die Mischung 25 über Nacht unter Rückfluß nachgerührt. Man dampft zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in 80 ml Methanol auf und röhrt 45 min bei Raumtemperatur. Es wird eingedampft und durch Flash-Chromatographie mit Cyclohexan/Ethylacetat 1 : 1 gereinigt.

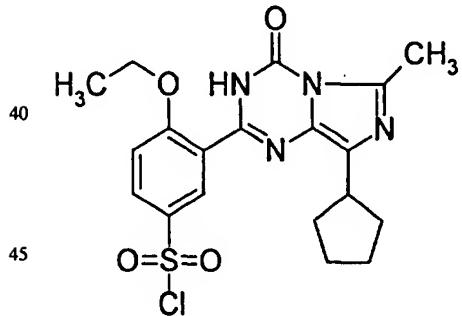
Ausbeute 727 mg (47.5% der Theorie)

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 339 (M+H) (100)

30 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.60 (t, 3 H); 1.65–2.12 (m, 8 H); 2.89 (s, 3 H); 3.40 (qui, 1 H); 4.29 (q, 2 H); 7.0–7.18 (m, 2 H); 7.49 (dt, 1 H); 8.48 (dd, 1 H); 10.31 (bs, 1 H).

Beispiel X

35 4-Ethoxy-3-(8-cyclopentyl-6-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-imidazol[1,5-α][1,3,5]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid



50 Zu 0.66 ml (9.9 mmol) eisgekühlter Chlorsulfonsäure werden 372.3 mg (1.1 mmol) 8-Cyclopentyl-2-(2-ethoxy-phenyl)-6-methyl-3H-imidazo[1,5-α][1,3,5]triazin-4-on (Beispiel IX) portionsweise gegeben. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt, bevor mit Dichlormethan verdünnt und auf Eiswasser gegossen wird. Die organische Phase wird abgetrennt. Man extrahiert nochmals mit Dichlormethan, vereinigt die organischen Phasen, trocknet und dampft ein.

Ausbeute 266.5 mg (55.5% der Theorie)

55 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.69 (t, 3 H); 1.70–2.14 (m, 8 H); 3.49–3.51 (m, 1 H); 4.45 (q, 2 H); 7.24 (d, 1 H); 8.11 (s, 1 H); 9.04 (d, 1 H); 9.89 (bs, 1 H).

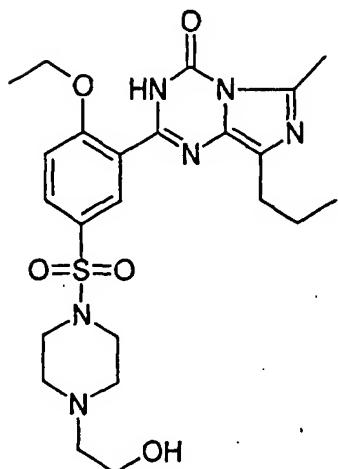
60

65

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-6-methyl-8-propyl-3H-imidazo[1,5- α][1,3,5]triazin-4-on 5



10

15

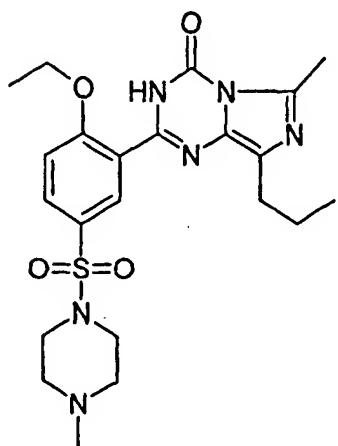
20

Zu einer Lösung von 90 mg (0.22 mmol) 4-Ethoxy-3-(6-methyl-4-oxo-8-propyl-3,4-dihydro-imidazo[1,5- α][1,3,5]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid (Beispiel VI) in 5 ml Dichlormethan gibt man 86 mg (0.66 mmol) Hydroxyethylpiperazin und röhrt die Reaktionsmischung 16 Stunden bei Raumtemperatur. Nach chromatographischer Reinigung (Dichlormethan/Methanol = 95 : 5) erhält man 63 mg (57%) 2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-6-methyl-8-propyl-3H-imidazo[1,5- α][1,3,5]triazin-4-on.

400 MHz 1 H-NMR (CDCl_3): 1.00, t, 3H; 1.65, t, 3H; 1.79, hex, 2H; 1.90, s, breit, 1H; 2.56, t, 2H; 2.63, m, 4H; 2.80, t, 2H; 2.87, s, 3H; 3.09, s, breit, 4H; 3.58, m, 2H; 4.39, q, 2H; 7.16, d, 1H; 7.82, dd, 1H; 8.70, d, 1H; 10.0, s, breit, 1H. 30

Beispiel 2

2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-6-methyl-8-propyl-3H-imidazo [1,5- α][1,3,5]triazin-4-on 35



40

45

50

Zu einer Lösung von 100 mg (0.24 mmol) 4-Ethoxy-3-(6-methyl-4-oxo-8-propyl-3,4-dihydro-imidazo[1,5- α][1,3,5]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid (Beispiel VI) in 5 ml Dichlormethan gibt man 73 mg (0.73 mmol) N-Methylpiperazin und röhrt die Reaktionsmischung 2 Stunden bei Raumtemperatur. Nach chromatographischer Reinigung (Dichlormethan/Methanol = 95 : 5) erhält man 110 mg (95%) 2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-6-methyl-8-propyl-3H-imidazo[1,5- α][1,3,5]triazin-4-on.

200 MHz 1 H-NMR (CDCl_3): 1.00, t, 3H; 1.65, t, 3H; 1.79, hex, 2H; 2.29, s, 3H; 2.50, m, 4H; 2.80, t, 2H; 2.89, s, 3H; 3.10, m, 4H; 4.37, q, 2H; 7.13, d, 1H; 7.83, dd, 1H; 8.71, dd, 1H; 10.0, s, breit, 1H. 60

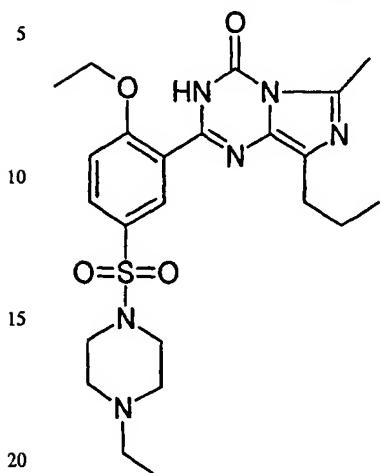
55

60

65

Beispiel 3

2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-6-methyl-8-propyl-3H-imidazo [1,5- α][1,3,5]triazin-4-on



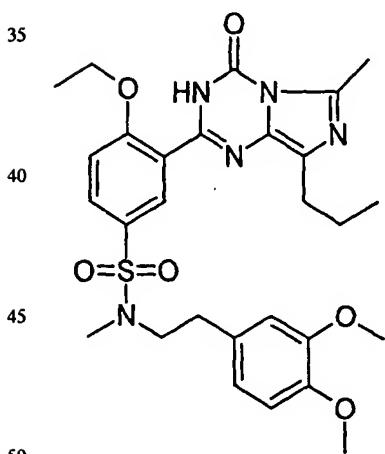
Zu einer Lösung von 100 mg (0.24 mmol) 4-Ethoxy-3-(6-methyl-4-oxo-8-propyl-3,4-dihydro-imidazo[1,5- α][1,3,5]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid (Beispiel VI) in 5 ml Dichlormethan gibt man 83 mg (0.73 mmol) N-Ethylpiperazin und röhrt die Reaktionsmischung 2 Stunden bei Raumtemperatur. Nach chromatographischer Reinigung (Dichlormethan/Methanol = 95 : 5) erhält man 104 mg (87%) 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-6-methyl-8-propyl-3H-imidazo[1,5- α][1,3,5]triazin-4-on.

200 MHz 1 H-NMR (CDCl₃): 1.00, t, 3H; 1.05, t, 3H; 1.65, t, 3H; 1.79, hex, 2H; 2.42, q, 2H; 2.54, m, 4H; 2.78, t, 2H; 2.87, s, 3H; 3.09, m, 4H; 4.37, q, 2H; 7.13, d, 1H; 7.83, dd, 1H; 8.71, dd, 1H; 10.0, s, breit, 1H.

30

Beispiel 4

N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-4-ethoxy-N methyl-3-(6-methyl-4-oxo-8-propyl-3,4-dihydro-imidazo[1,5- α][1,3,5]triazin-2-yl)-benzolsulfonamid



Zu einer Lösung von 100 mg (0.24 mmol) 4-Ethoxy-3-(6-methyl-4-oxo-8-propyl-3,4-dihydro-imidazo[1,5- α][1,3,5]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid (Beispiel VI) in 5 ml Dichlormethan gibt man 143 mg (0.73 mmol) N-(3,4-Dimethoxyphenylethyl)-N-methylamin und röhrt die Reaktionsmischung 2 Stunden bei Raumtemperatur. Nach chromatographischer Reinigung (Dichlormethan/Methanol = 95 : 5) erhält man 138 mg (98%) N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-4-ethoxy-N methyl-3-(6-methyl-4-oxo-8-propyl-3,4-dihydro-imidazo[1,5- α][1,3,5]triazin-2-yl)-benzolsulfonamid.

200 MHz 1 H-NMR (CDCl₃): 0.95, t, 3H; 1.62, t, 3H; 1.78, hex, 2H; 2.83, m, 10H; 3.31, t, 2H; 3.85, s, 6H; 4.35, q, 2H; 6.72, m, 3H; 7.09, d, 1H; 7.81, dd, 1H; 8.73, d, 1H; 10.0, s, breit, 1H.

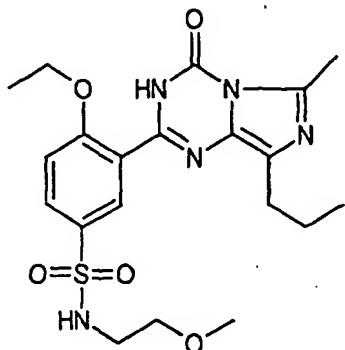
60

65

Beispiel 5

4-Ethoxy-N-(2-methoxy-ethyl)-3-(6-methyl-4-oxo-8-propyl-3,4-dihydroimidazo[1,5- α][1,3,5]triazin-2-yl)-benzolsulfonamid

5



10

15

Zu einer Lösung von 100 mg (0.24 mmol) 4-Ethoxy-3-(6-methyl-4-oxo-8-propyl-3,4-dihydro-imidazo[1,5- α][1,3,5]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid (Beispiel VI) in 5 ml Dichlormethan gibt man 55 mg (0.73 mmol) 2-Methoxyethylamin und röhrt die Reaktionsmischung 2 Stunden bei Raumtemperatur. Nach chromatographischer Reinigung (Dichlormethan/Methanol = 95 : 5) und Verrühren mit Diethylether erhält man 64 mg (57%) 4-Ethoxy-N-(2-methoxy-ethyl)-3-(6-methyl-4-oxo-8-propyl-3,4-dihydro-imidazo[1,5- α][1,3,5]triazin-2-yl)-benzolsulfonamid.

20

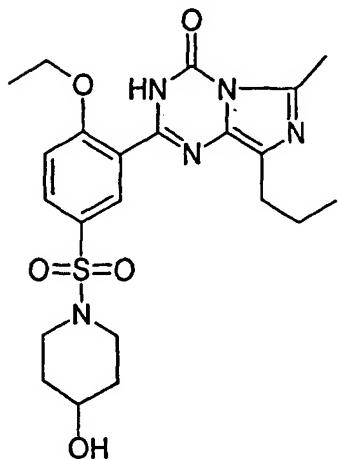
200 MHz 1 H-NMR ($CDCl_3$): 1.01, t, 3H; 1.65, t, 3H; 1.80, hex, 2H, 2.80, t, 2H; 2.88, s, 3H, 3.18, t, 2H; 3.30, s, 3H; 3.46, t, 2H; 4.38, q, 2H, 7.13, d, 1H, 7.95, dd, 1H, 8.85, d, 1H, 10.02, s, breit, 1H.

25

Beispiel 6

2-[2-Ethoxy-5-(4-hydroxy-piperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-6-methyl-8-propyl-3H-imidazo[1,5- α][1,3,5]triazin-4-on

30



35

40

45

Zu einer Lösung von 100 mg (0.24 mmol) 4-Ethoxy-3-(6-methyl-4-oxo-8-propyl-3,4-dihydro-imidazo[1,5- α][1,3,5]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid (Beispiel VI) in 5 ml Dichlormethan gibt man 74 mg (0.73 mmol) 4-Hydroxypiperidin und röhrt die Reaktionsmischung 2 Stunden bei Raumtemperatur. Nach chromatographischer Reinigung (Dichlormethan/Methanol = 95 : 5) erhält man 100 mg (87%) 2-[2-Ethoxy-5-(4-hydroxy-piperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-6-methyl-8-propyl-3H-imidazo[1,5- α][1,3,5]triazin-4-on.

50

200 MHz 1 H-NMR ($CDCl_3$): 1.01, t, 3H; 1.65, m, 9H; 2H, 2.78, t, 2H; 2.88, s, 3H; 3.00, m, 2H; 3.30, m, 2H; 3.83, s, 1H; 4.38, q, 2H, 7.15, d, 1H, 7.85, dd, 1H, 8.73, d, 1H, 10.02, s, breit, 1H.

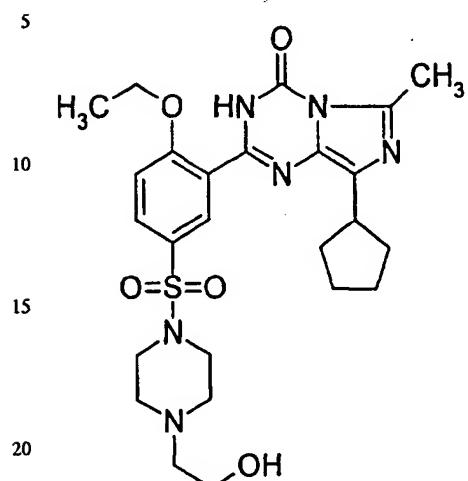
55

60

65

Beispiel 7

N-(N Hydroxyethyl-piperazinyl)-[4-Ethoxy-3-(8-cyclopentyl-6-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-imidazol[1,5- α][1,3,5]triazin-2-yl]-benzolsulfonsäureamid



130 mg (0.3 mmol) 4-Ethoxy-3-(8-cyclopentyl-6-methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazol[1,5- α][1,3,5]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid (Beispiel X) werden in 7 ml Dichlormethan vorgelegt. Man gibt 116.2 mg (0.89 mmol) N-Hydroxyethylpiperazin zu und röhrt über Nacht bei Raumtemperatur nach. Man reinigt durch Flash-Chromatographie mit a)

Cyclohexan/Ethylacetat 1 : 1 und b) Dichlormethan/Methanol 95 : 5.

Ausbeute: 151.4 mg (94.3% der Theorie)

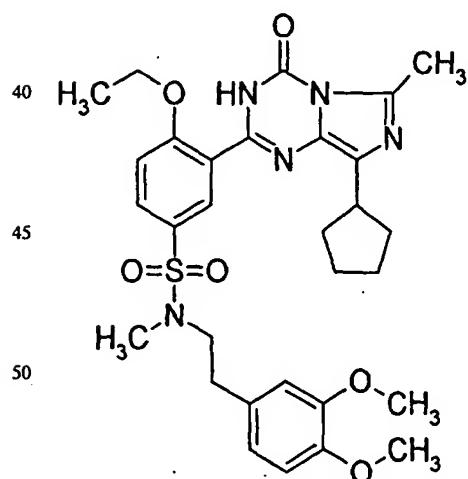
Rf-Wert = 0.477, Dichlormethan/Methanol 95 : 5

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 531 (M+H) (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.64 (t, 3H); 1.67–2.08 (m, 8H); 2.35 (bs, 1H); 2.55–2.69 (m, 6H); 2.87 (s, 3H); 3.08–3.13 (m, 4H); 3.40 (qui, 1H); 3.59 (bt, 2H); 4.38 (q, 2H); 7.18 (d, 1H); 7.83 (dd, 1H); 8.71 (d, 1H); 9.97 (bs, 1H).

Beispiel 8

N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl-methyl]-4-ethoxy-5-[8-cyclopentyl-6-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-imidazol[1,5- α][1,3,5]triazin-2-yl]-benzolsulfonamid



130 mg (0.3 mmol) 4-Ethoxy-3-(8-cyclopentyl-6-methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazol[1,5- α][1,3,5]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid (Beispiel X) werden in 7 ml Dichlormethan vorgelegt. Man gibt 174.3 mg (0.89 mmol) N-Methylhomoveratrylamin zu und röhrt über Nacht bei Raumtemperatur nach. Man reinigt durch Flash-Chromatographie mit Cyclohexan/Ethylacetat 1 : 1.

Ausbeute: 144.5 g (81.5% der Theorie)

Rf-Wert = 0.658, Dichlormethan/Methanol 95 : 5

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 596 (M+H) (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.65 (t, 3H); 1.72–2.08 (m, 8H); 2.80–2.91 (m, 8H); 3.27–3.41 (m, 3H); 3.88 (s, 6H); 4.36 (q, 2H); 6.70–6.81 (m, 3H); 7.10 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 8.74 (d, 1H); 9.98 (bs, 1H).

Die in der folgenden Tabellen 1 und 2 aufgeführten Sulfonamide wurden mittels automatisierter Parallelsynthese aus den Sulfonsäurechloriden Beispiel VI (Tabelle 1) bzw. Beispiel X (Tabelle 2) und den entsprechenden Aminen nach einer der drei folgenden Standardvorschriften hergestellt.

Die Reinheit der Endprodukte wurde mittel HPLC bestimmt, ihre Charakterisierungen durch LC-MS Messung vorgenommen. Der in der Spalte % (HPLC) angegebene Zahlenwert gibt den Gehalt des durch den Molpeak charakterisierten

Endprodukts an. Standardvorschrift A wurde angewendet bei Aminen mit aciden Funktionalitäten, Standardvorschrift B bei Aminen mit neutralen Funktionalitäten, Standardvorschrift C bei Aminen mit zusätzlichen basischen Funktionalitäten.

Verbindungen, die in den folgenden Tabellen 1 und 2 aufgeführt sind und die optisch eine freie Stickstoffvalenz aufzeigen, sind grundsätzlich als -NH-Rest zu verstehen.

5

Standardvorschrift A

Umsetzung von Aminen mit aciden Funktionalitäten

Zunächst werden 0,05 mmol Amin, 0,042 mmol Sulfonsäurechlorid und 0,10 mmol Na_2CO_3 vorgelegt und 0,5 ml eines Gemisches aus THF/H₂O von Hand zupipettiert. Nach 24 h bei RT wird mit 0,5 ml 1 M H₂SO₄-Lösung versetzt und über eine zweiphasige Kartusche filtriert (500 mg Extrelut (Oberphase)) und 500 mg SiO₂, Laufmittel Essigester). Nach dem Einengen des Filtrates im Vakuum erhält man das Produkt.

10

Standardvorschrift B

Umsetzung von Aminen mit neutralen Funktionalitäten

Zunächst werden 0,125 mmol Amin vorgelegt und vom Synthesizer 0,03 mmol Sulfonsäurechlorid als Lösung in 1,2-Dichlorethan zupipettiert. Nach 24 h wird das Gemisch mit 0,5 ml 1 M H₂SO₄ versetzt und über eine zweiphasige Kartusche (500 mg Extrelut (Oberphase) und 500 mg SiO₂, Laufmittel: Essigester) filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt.

20

Standardvorschrift C

Umsetzung von Aminen mit basischen Funktionalitäten

Zunächst werden 0,05 mmol Amin vorgelegt und vom Synthesizer 0,038 mmol Sulfonsäurechlorid als Lösung in 1,2-Dichlorethan und 0,05 mmol Triethylamin als Lösung in 1,2-Dichlorethan zupipettiert. Nach 24 h wird zunächst mit 3 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und das Reaktionsgemisch über eine zweiphasige Kartusche filtriert. Nach dem Einengen des Filtrates im Vakuum erhält man das Produkt.

30

Alle Reaktionen werden dünnenschichtchromatographisch verfolgt. Für den Fall das nach 24 h bei RT keine vollständige Umsetzung erfolgt ist, wird für weitere 12 h auf 60°C erhitzt und im Anschluß der Versuch beendet.

35

40

45

50

55

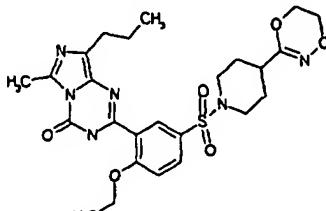
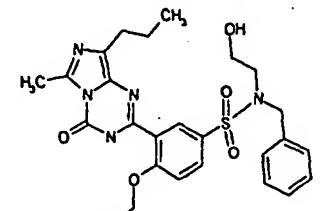
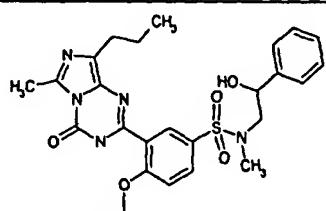
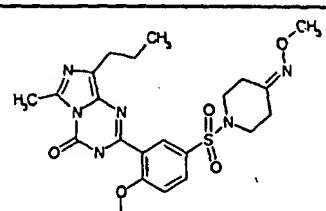
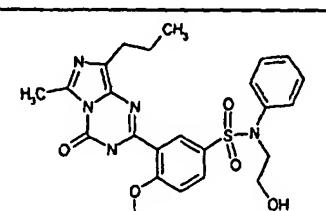
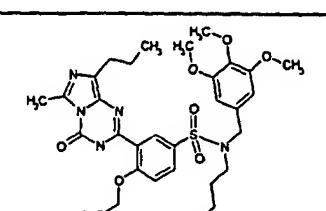
60

65

Tabelle 1

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC- Area % bei 210 nm	Mz + H
9		555,66	82	556
10		511,60	78	512
11		477,59	88	478
12		477,59	88	478
13		477,59	85	478
14		511,60	61	512

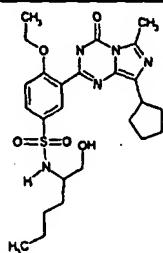
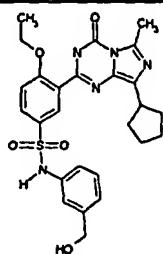
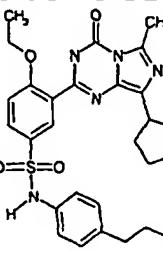
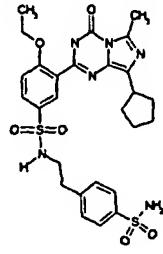
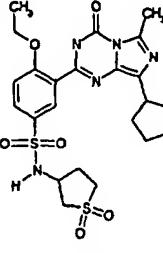
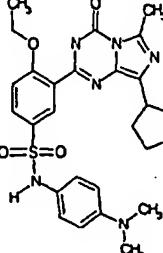
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC- Area % bei 210 nm	Mz + H
15		477,59	81	478
16		617,67	89	618
17		407,45	54	408
18		463,56	71	464
19		503,63	89	504
20		538,63	89	539

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC- Area % bei 210 nm	Mz + H
21		544,63	91	545
22		525,63	84	526
23		525,63	92	526
24		502,60	72	503
25		511,60	91	512
26		643,77	83	644

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC- Area % bei 210 nm	Mz + H
27		491,61	94	492
28		539,66	77	540
29		447,56	97	448
30		599,71	89	600
31		535,67	96	536
32		521,64	75	522

Tabelle 2

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC % (210 nm)	Mz + H
5				
10	33	503,63	76	504
15				
20	34	503,63	86	504
25				
30	35	503,63	75	504
35				
40	36	489,60	80	490
45				
50	37	489,60	76	490
55				
60	38	475,57	92	476

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC % (210 nm)	Mz + H
39		517,65	76	518
40		523,62	79	524
41		537,64	71	538
42		600,72	75	601
43		535,65	72	536
44		536,66	65	537

5

10

15

20

25

30

35

40

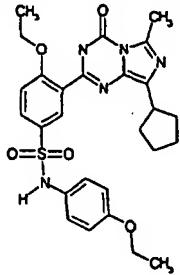
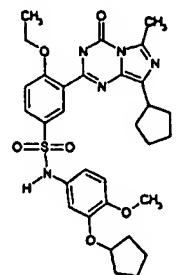
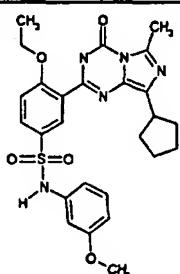
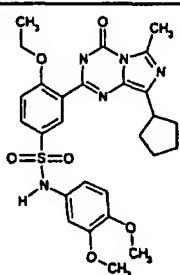
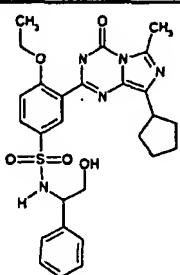
45

50

55

60

65

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC % (210 nm)	Mz + H
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55	45  46  47  48  49 	537,64 607,73 523,62 553,64 537,64	83 69 84 82 74	538 608 524 554 538

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC % (210 nm)	Mz + H
50		523,62	88	524
51		583,67	89	584
52		544,68	78	545
53		537,64	78	538
54		475,57	83	476

5

10

15

20

25

30

35

40

45

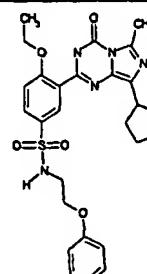
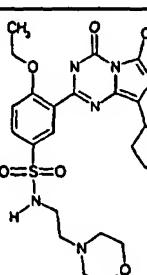
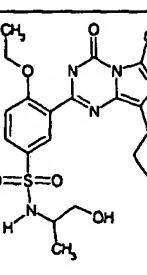
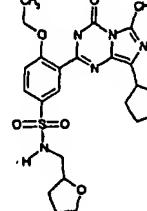
50

55

60

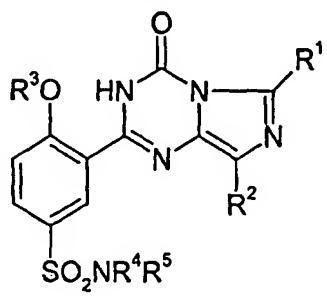
65

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC % (210 nm)	Mz + H	
5					
10	55		447,52	86	448
15					
20	56		528,63	70	529
25					
30	57		503,63	91	504
35					
40	58		503,63	75	504
45					
50	59		550,68	88	551
55					
60					

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC % (210 nm)	Mz + H
60		537,64	78	538
61		530,65	75	531
62		475,57	81	476
63		501,61	94	502

Patentansprüche

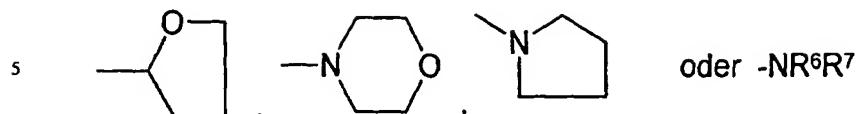
1. Neue Imidazo[1,3,5]triazinone der allgemeinen Formel (I)



in welcher

 R^1 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, R^2 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, oderfür (C_3 - C_6)-Cycloalkyl steht, R^3 für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Hydroxy oder für (C_1 - C_8)-Alkyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy oder durch Reste

der Formeln

oder $-\text{NR}^6\text{R}^7$ substituiert ist,
worin

10 R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)-Alkyl bedeuten,
und/oder ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_8$)-Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl oder Phenoxy substituiert ist, die ihrerseits gegebenenfalls ein
bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)-Alkoxy, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)-Alkyl oder durch einen
Rest der Formel $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ substituiert sind,

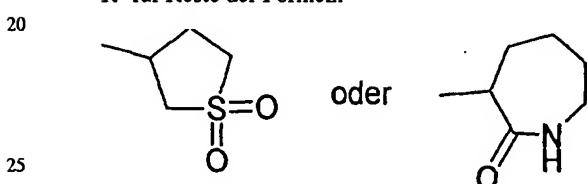
worin

15 R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)-Alkyl bedeuten,

oder

 R^4 für Wasserstoff oder Methyl steht,

und

 R^5 für Reste der Formeln

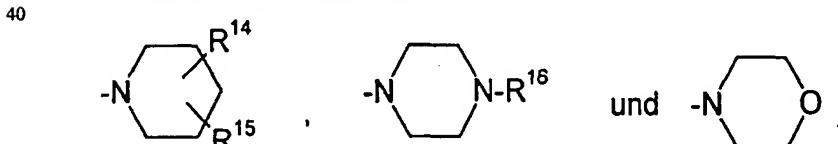
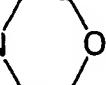
oder

25 steht, oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Acetyl, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln

- $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ oder $-\text{CH}_2\text{-P(O)(OR}^{12}\text{)}(\text{OR}^{13})$

substituiert ist,

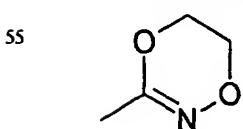
35 worin
 R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)-Alkyl bedeuten,
 R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)-Alkyl bedeuten,
oder
 R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Stickstoffatom Reste der Formeln

und 

45 bilden,

worin

50 R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Wasserstoff oder ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,
oder
 R^{14} Wasserstoff bedeutet,
und
 R^{15} einen Rest der Formel



60 bedeutet,
oder

 R^{14} und R^{15} gemeinsam einen Rest der Formel $=\text{N-O-CH}_3$ bilden,

65 R^{16} Wasserstoff oder ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist, oder
einen 5- bis 6-gliedrigen, aromatischen Heterocyclosum mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet

und deren Salze, N-Oxide und isomere Formen.

2. Neue Imidazo[1,3,5]triazinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,
in welcher

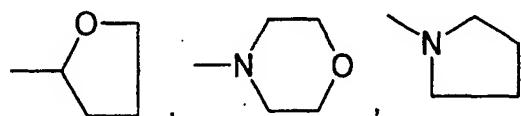
R¹ für Methyl oder Ethyl steht,

R² für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht, oder für Cyclopentyl steht,

R³ für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxy oder für (C₁-C₇)-Alkyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln

5



oder -NR⁶R⁷

10

substituiert ist,
worin

R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten, und/oder (C₁-C₇)-Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl oder Phenoxy substituiert ist, die ihrerseits gegebenenfalls ein bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl oder durch einen Rest der Formel -SO₂NR⁸R⁹ substituiert sind,

worin

R⁸ und R⁹ Wasserstoff bedeuten,

20

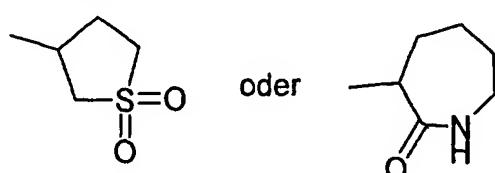
oder

R⁴ für Wasserstoff oder Methyl steht,

und

R⁵ für Reste der Formeln

25

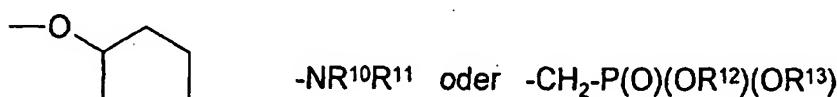


30

steht,
oder

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Acetyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln

35



40

substituiert ist,
worin

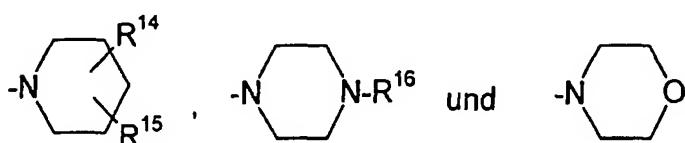
R¹⁰ und R¹¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

oder

45

R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom Reste der Formeln



50

bilden,
worin

R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Wasserstoff oder (C₁-C₃)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

55

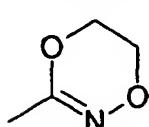
oder

R¹⁴ Wasserstoff bedeutet,

und

R¹⁵ einen Rest der Formel

60



65

bedeutet,
oder

R¹⁴ und R¹⁵ gemeinsam einen Rest der Formel =N-O-CH₃ bilden,

R¹⁶ Wasserstoff oder (C₁-C₅)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist, oder Pyridyl, Pyrimidyl, Furyl, Pyrryl oder Thienyl bedeutet und deren Salze, N-Oxide und isomere Formen.

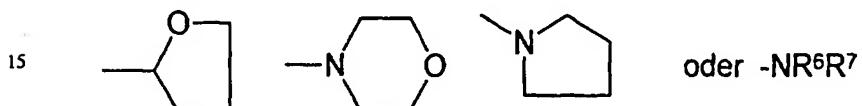
5 3. Neue Imidazo[1,3,5]triazinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

R¹ für Methyl oder Ethyl steht,

R² für n-Propyl steht, oder für Cyclopentyl steht,

R³ für Methyl, Ethyl oder n-Propyl steht,

10 R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkoxy, Hydroxy oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, (C₁-C₃)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



substituiert ist,

worin

20 R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten, und/oder (C₁-C₆)-Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl oder Phenoxy substituiert ist, die ihrerseits gegebenenfalls ein bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Hydroxy, Methoxy oder durch einen Rest der Formel -SO₂NR⁸R⁹ substituiert sind,

worin

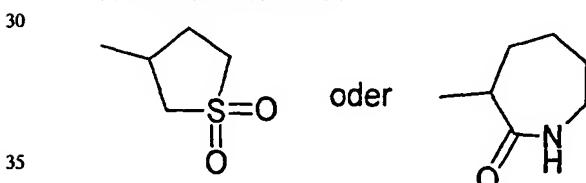
25 R⁸ und R⁹ Wasserstoff bedeuten,

oder

R⁴ für Wasserstoff oder Methyl steht,

und

R⁵ für Reste der Formeln



steht,

oder

40 für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Acetyl, Methoxy oder durch Reste der Formeln



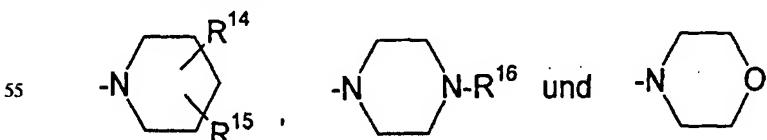
substituiert ist,

worin

R¹⁰ und R¹¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

R¹² und R¹³ Methyl bedeuten,

50 oder R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom Reste der Formeln



bilden,

worin

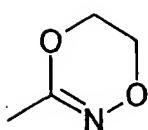
60 R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Wasserstoff oder einen Rest der Formel -(CH₂)₂-OH bedeuten,

oder

R¹⁴ Wasserstoff bedeutet,

und

65 R¹⁵ einen Rest der Formel



5

bedeutet,

oder

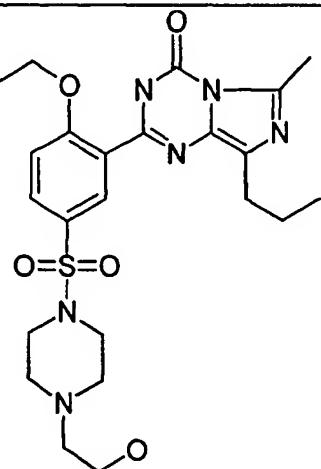
R¹⁴ und R¹⁵ gemeinsam einen Rest der Formel =N-O-CH₃ bilden,R¹⁶ Wasserstoff, Pyrimidyl oder einen Rest der Formel -(CH₂)₂-OH bedeutet
und deren Salze, N-Oxide und isomere Formen.

10

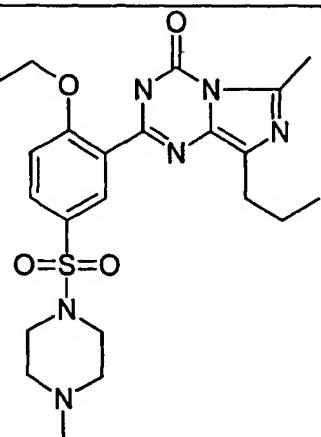
4. Neue Imidazo[1,3,5]triazinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 3 mit folgenden Strukturen:

Struktur

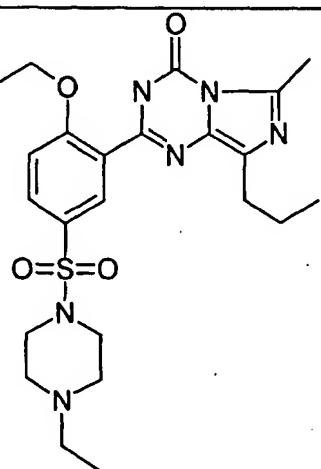
15



20



25



30

35

40

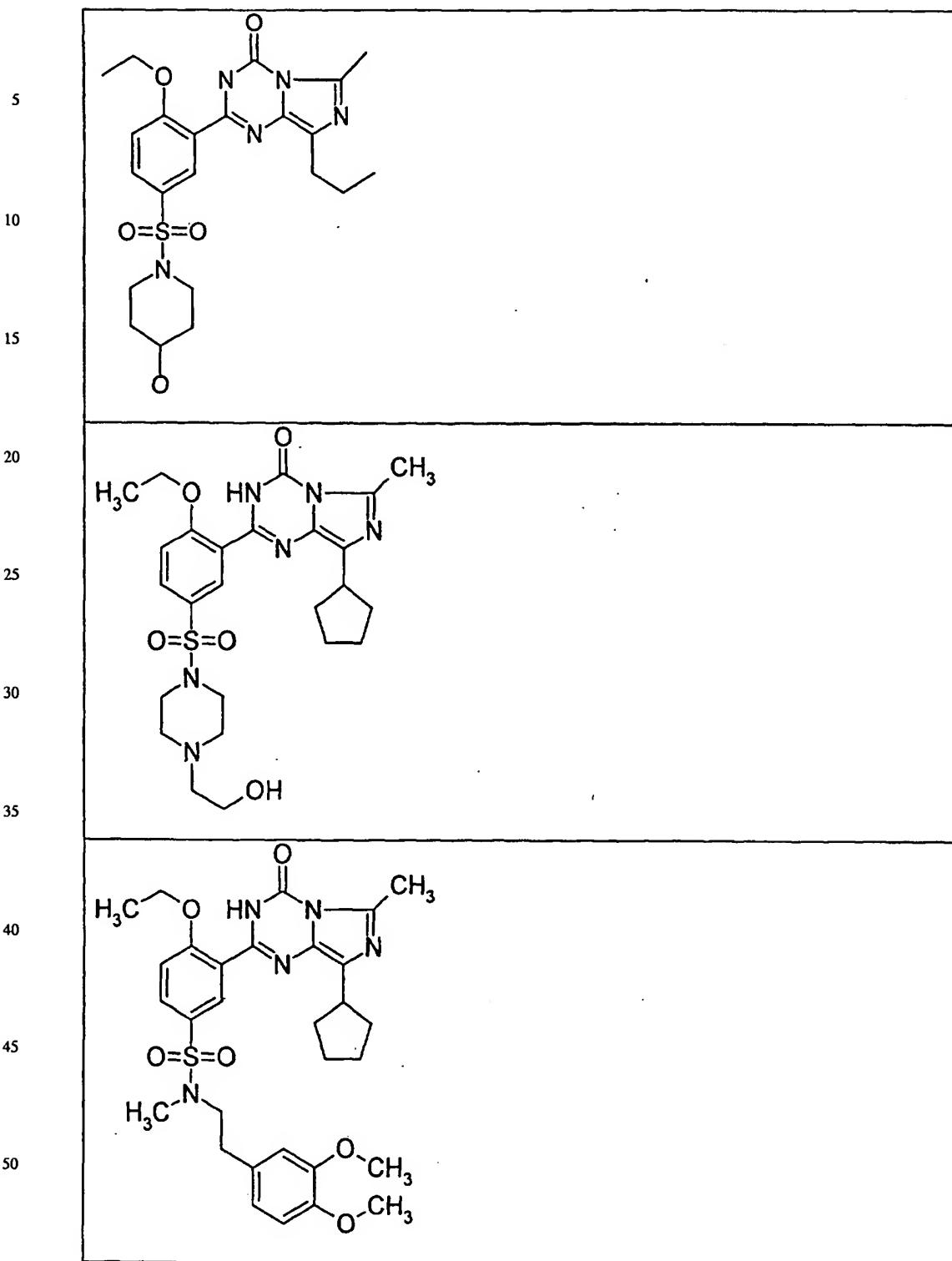
45

50

55

60

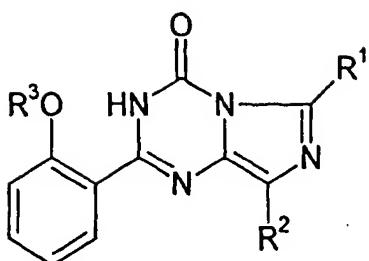
65



55 5. Verfahren zur Herstellung von Imidazo[1,3,5]triazinonen gemäß Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet,
dass man
Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

60

65



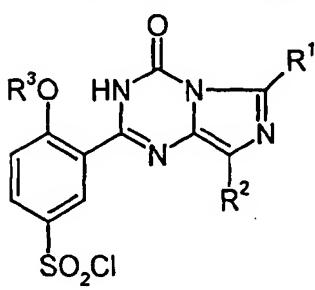
5

10

in welcher

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,
zunächst durch Umsetzung mit Chlorsulfinsäure ($ClSO_3H$) in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit
einer Base, in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

15



20

25

in welcher

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,
überführt und in einem letzten Schritt mit Aminen der allgemeinen Formel (IV)

30

 $HN-R^4R^5$ (IV)

in welcher

R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben,
umsetzt.

35

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 4 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen,

40

7. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 sowie einen oder mehrere pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- und Trägerstoffe.

8. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 7 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die im Zusammenhang mit cGMP regulierten Vorgängen stehen ("cGMP-related diseases").

45

9. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 7 oder 8 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, Erkrankungen des Urogenitalsystems sowie cerebrovaskulären Erkrankungen.

10. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie Bluthochdruck, neuronale Hypertonie, stabile und instabile Angina, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, Arrhythmien, thromboembolische Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorische und ischämische Attacken, Angina pectoris, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen nach Thrombolysetherapie, percutaner transluminaler Angioplastie (PTA), percutan transluminaler Koronarangioplastien (PTCA) und Bypass.

50

11. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von cerebrovaskulären Erkrankungen wie cerebrale Ischämie, Hirnschlag, Reperfusionschäden, Hirntrauma, Ödeme, cerebrale Thrombose, Demenz und Alzheimer'sche Erkrankung.

55

12. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalsystems wie Prostatahypertrophie, Inkontinenz sowie insbesondere erktile Dysfunktion und weibliche sexuelle Dysfunktion.

13. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel oder die pharmazeutische Zusammensetzung intravenös oder oral appliziert wird.

60

14. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheiten.

15. Verwendung gemäß Anspruch 14 zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die im Zusammenhang mit eGMP-regulierten Vorgängen stehen ("cGMP-related diseases").

65

16. Verwendung gemäß Anspruch 14 oder 15 zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, Erkrankungen des Uro-

genitalsystems sowie cerebrovaskulären Erkrankungen.

17. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 14 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie Bluthochdruck, neuronale Hypertonie, stabile und instabile Angina, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, Arrhythmien, thromboembolische Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorische und ischämische Attacken, Angina pectoris, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen nach Thrombolysetherapie, percutaner transluminaler Angioplastie (PTA), percutan transluminaler Koronarangioplastien (PTCA) und Bypass.

18. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 14 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von cerebrovaskulären Erkrankungen wie cerebrale Ischämie, Hirnschlag, Reperfusionssschäden, Hirntrauma, Ödeme, cerebrale Thrombose, Demenz und Alzheimer'sche Erkrankung.

19. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 14 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalsystems wie Prostatahypertrophie, Inkontinenz sowie insbesondere erektiler Dysfunktion und weibliche sexuelle Dysfunktion.

20. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 14 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Arzneimittel oder Zusammensetzungen intravenös oder oral appliziert werden.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65